



4053
EPO/12620
REC'D 02 DEC 2004
WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Martine PLANCHE".

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE**

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 08
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

16 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo : 0 825 83 85 87

0.15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES	
DATE	20 NOV 2003
LIEU	75 INPI PARIS 34 SP
N° D'ENREGISTREMENT	0313615
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	20 NOV. 2003

Vos références pour ce dossier BFF 03P0477
(facultatif)

Confirmation d'un dépôt par télécopie	<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie							
2 NATURE DE LA DEMANDE								
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/>							
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>							
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>							
Demande de brevet initiale	<input type="checkbox"/>							
ou demande de certificat d'utilité initiale	<input type="checkbox"/>							
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale	<input type="checkbox"/>							
	Date <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							
	Date <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							
	Date <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux composés antidiabétiques contenant des dérivés Benzofuranes, Benzothiophènes.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation	Date <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>								N°
Pays ou organisation	Date <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>								N°
Pays ou organisation	Date <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>								N°
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»									

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Nom ou dénomination sociale	<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
Prénoms	MERCK SANTE	
Forme juridique	Société par actions simplifiée	
N° SIREN	572028033	
Code APE-NAF	37, Rue Saint-Romain	
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	69008 LYON
	Pays	FRANCE
Nationalité	Française	
N° de téléphone (facultatif)	N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)	<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

**BREVET D'INVENTION
 CERTIFICAT D'UTILITÉ**
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
 page 2/2
BR2

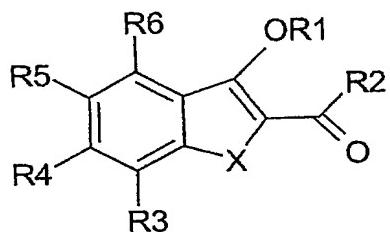
REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	20 NOV 2003
LIEU	75 INPI PARIS 34 SP
N° D'ENREGISTREMENT	0313615
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	2 Place d'Estienne d'Orves
	Code postal et ville	75441 PARIS CEDEX 09
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)		
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Établissement immédiat ou établissement différé		
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		
Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt		
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		
Uniquement pour les personnes physiques		
<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG _____		
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		
<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences		
Le support électronique de données est joint		
<input type="checkbox"/> <small>La déclaration ci-dessous fait partie de la liste de</small> <small>la demande de brevet. Elle est soumise à la vérification par l'INPI.</small>		

La présente invention concerne des dérivés de benzofuranes et benzothiophènes diversement substitués utiles dans le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I) :



(I)

5

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables,

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- 10 - Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,
- 15 - Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)_m-Ar,
- Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het ;

20

R2 est choisi parmi -Alk, -Ar, -Cycloalkyle ;

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

25 où dans les définitions de R1-R6 :

chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal,

-OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_mAlk , -Het, -NO₂ ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk,

5 -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk, -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1 ;

à l'exception des composés pour lesquels :

10 1) R1=-CH₂-C(=O)Me, R2 = -Me, X = O, R3, R5 = H et chaque R4, R6 = H ou OMe.

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,

15 - Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,

- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,

- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,

- Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,

-Alk-C(=O)NRR',

20 - Alk-(O)_m-Ar,

- Alk-O-Alk,

- Alk-O-Alk-Ar,

- Alk-O-Het,

R2 représente -Ar, -Cycloalkyle.

25

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

qui dans les définitions ci-dessus :

-OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_mAlk , -Het, -NO₂ ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk,

5 -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk, -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1 ;

à l'exception des composés pour lesquels :

- 10 1) R1=-CH₂-C(=O)Me, R2 = -Me, X = O, R3, R5 = H et chaque R4, R6 = H ou OMe.

De préférence, dans la formule générale (I) :

X= O, S.

R1 est choisi parmi :

- 15 - Alk-COOH,
 - Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
 - Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
 - Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,
 - Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,

- 20 -Alk-C(=O)NRR',
 - Alk-(O)_m-Ar,
 - Alk-O-Alk,
 - Alk-O-Alk-Ar,
 - Alk-O-Het,

- 25 R2 représente -Ar, -Cycloalkyle.

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

où dans les définitions de R1-R6 :

- 30 chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_mAlk , -Het, -NO₂ ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk, -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

5 R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1 ;

X= S ;

R1 est choisi parmi :

- 10 - Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,

- 15 -Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)_m-Ar,
- Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het,

20 R2 est choisi parmi -Alk, -Ar, -Cycloalkyle.

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

où dans les définitions de R1-R6 :

- 25 chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Al, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_nAlk, -Het, -NO₂ ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk, -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

- 5 R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;
m= 0 ou 1.

De préférence, dans la formule générale (I) :

X= S ;

R1 est choisi parmi :

- 10 - Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,

- 15 -Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)_m-Ar,
- Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het,

- 20 R2 est choisi parmi -Alk, -Ar, -Cycloalkyle.

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

où dans les définitions de R1-R6 :

- 25 chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_mAlk , -Het, -NO₂ ;

- chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et
30 indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk, -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1 ;

De préférence, R3, R4, R5, R6 =H.

De préférence, X=S.

- 5 De préférence, R2= Ar éventuellement substitué par -CN, -COOH ; ou Alkyle éventuellement substitué par -COOH.

De préférence, R2 = Phényle éventuellement substitué par -CN, -COOH, de préférence -CN.

De préférence, m = O.

- 10 De préférence, R1= -CH₂-COOH, -CH₂-C(=O)-(O)_m-Ar, -CH₂-C(=O)-(O)_m-Het, -CH₂-C(=O)-(O)_m-Alk, -CH₂-C(=O)NRR', -CH₂-(O)_m-Ar, -CH₂-O-Alk, -CH₂-O-Alk-Ar, -CH₂-O-Het où

Ar, de préférence phényle , est éventuellement substitué par ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -Ar, -Alk, -O-Alk-Ar, -C(=O)-(O)_m-Alk, -Alk-C(=O)-(O)_mAlk,

- 15 -S(O)_n-Ar, -S(O)_n-Alk , -O-CF₃, -CN, -OH,

où m=0 ou 1, n=2 ;

Encore plus préférentiellement, R1= - CH₂-C(=O)-Ar, - CH₂-C(=O)-Alk, -(CH₂)_{m'}-(O)_m-Ar, où

Ar, de préférence phényle , est éventuellement substitué par ou plusieurs groupes

- 20 choisis parmi Hal, -OAlk, -Ar, -Alk, -O-Alk-Ar, -C(=O)-(O)_m-Alk, -Alk-C(=O)-(O)_mAlk, -S(O)_n-Ar, -S(O)_n-Alk , -O-CF₃, -CN, -OH,

où m=0 ou 1, m'=1 ou 2 , n=2 .

De préférence m'=2 quand m=1.

- 25 De façon avantageuse, R1= -CH₂-C(=O)-Alk, où de préférence Alk = -CMe₃.

De façon avantageuse, R1 = -CH₂-C(=O)-Phényle ou -CH₂-Phényle où Phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Cl, -SC₂H₅-Alk, -OMe

- 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-biphényl-4-yl-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-*p*-tolyl-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-méthoxy-phényl)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-fluoro-phényl)-éthanone ;
5 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(3-méthoxy-phényl)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-3-méthoxy-propionic acid méthyl ester ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2-benzylxy-phényl)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-benzylxy-phényl)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
10 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-phényl-propan-1-one ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
1-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-3,3-diméthyl-butan-2-one ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-naphthalèn-2-yl-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2,3-dichloro-4-méthoxy-phényl)-
15 éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-benzylxy-3-méthoxy-phényl)-
éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2-benzylxy-5-fluoro-phényl)-éthanone ;
(3-Hydroxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl)-phényl-méthanone ;
20 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-acétamide ;
{3-[2-(4-Fluoro-phénoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-phényl-méthanone ;
(3-Phényloxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl)-phényl-méthanone ;
3-{4-[2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-éthoxy]-phényl}-propionate de
méthyle ;
25 {3-[2-(Naphthalèn-1-yloxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-phényl-méthanone ;
{3-[2-(2-Méthoxy-phenoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-phényl-méthanone ;
1-{4-[2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-éthyl]-phényl}-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-4-phényl-butyrat d'éthyle ;
[3-(3-Phénoxy-propoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
30 [3-(4-*tert*-Butyl-benzylxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
[3-(2-Benzènesulfonylméthyl-benzylxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
4-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxyméthyl)-benzoate de méthyle ;
Phényl-[3-(4-trifluorométhoxy-benzylxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-méthanone ;
[3-(Biphényl-2-ylméthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;

- [3-(4-Méthyl-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
(3-Benzyl oxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl)-phényl-méthanone ;
[3-(2,3-Difluoro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
2-(4-cyano-benzoyl)-benzo[*b*]thiophène-3-olate de sodium;
5 4-[3-(2-Chloro-4-fluoro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3,4-Dichloro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3-Trifluorométhyl-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-cyano-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3-cyano-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
10 4-[3-(4-cyano-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3,5-Bis-trifluorométhyl-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[2-(4-Cyano-benzoyl)-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy(méthyl)]-benzoate de méthyle ;
4-[3-(4-Fluoro-2-trifluorométhyl-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-
benzonitrile ;
15 4-(3-Pentafluorophénylméthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)-benzonitrile ;
4-[3-(2,6-Difluoro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(4-Trifluorométhyl-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-Chloro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(Biphényl-2-yl)méthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
20 4-[3-(4-Bromo-2-fluoro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-Méthyl-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2,6-Dichloro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3-Chloro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-Bromo-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
25 4-[3-(4-Bromo-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-(3-Benzyl oxy-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)-benzonitrile ;
4-[3-(3-Bromo-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2,5-Difluoro-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(4-Fluoro-2-trifluorométhyl-benzyl oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile .

- 4-{3-[2-(4-Chloro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
4-[3-(2-Oxo-2-phényl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-{3-[2-(2-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 5 4-[3-(2-Biphényl-4-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-Oxo-2-p-tolyl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-{3-[2-(4-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 10 4-[3-(2-Adamantan-1-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-{3-[2-(4-Fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
4-{3-[2-(3-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- = 4-{3-[2-(2-Benzylxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 15 4-{3-[2-(4-Benzylxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
4-{3-[2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
4-{3-[2-(2,4-Diméthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 20 4-[3-(2-Naphthalèn-2-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-{3-[2-(4-Benzylxy-3-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
4-{3-[2-(2-Benzylxy-5-fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 25 (3-Hydroxy-benzofuran-2-yl)-phényl-méthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-chloro-phényl)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(2-méthoxy-phényl)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-biphényl-4-yl-éthanone ;
- 30 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-p-tolyl-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-méthoxy-phényl)-éthanone ;
1-Adamantan-1-yl-2-(2-benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-fluoro-phényl)-éthanone ;
2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-3-méthoxy-propionate de méthyle;

- 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(2-benzyloxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-benzyloxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(2,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
 5 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-naphthalèn-2-yl-éthanone ;
 ainsi que les formes stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables.

De préférence, les composés de formule (I) sont choisis parmi :

- 2-(2-Benzoyl-benzo[b]thiophène-3-yloxy)-1-(4-chloro-phényl)-éthanone ;
 10 2-(2-Benzoyl-benzo[b]thiophène-3-yloxy)-1-(2-méthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[b]thiophène-3-yloxy)-1-(2,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
 1-(2-Benzoyl-benzo[b]thiophène-3-yloxy)-3,3-diméthyl-butan-2-one ;
 4-[3-(2-cyano-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
 4-[3-(3-cyano-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
 15 4-[3-(2,6-Dichloro-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
 4-(3-Benzyloxy-benzo[b]thiophène-2-carbonyl)-benzonitrile ;
 4-[3-(4-Methanesulfonyl-benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
 4-[3-(2-Oxo-2-phényl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
 4-{3-[2-(2-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-
 20 benzonitrile ;
 4-[3-(2-Oxo-2-p-tolyl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
 ainsi que les formes stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables,

Encore plus préférentiellement, les composés de formule (I) sont choisis parmi.

- 25 1-(2-Benzoyl-benzo[b]thiophène-3-yloxy)-3,3-diméthyl-butan-2-one ;
 ainsi que ses formes stéréoisomères, ses racémates et sels pharmaceutiquement acceptables.

On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés ou substitués par un ou plusieurs radical alkyle, les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-éthylhexyle, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylpentyle et 3-méthylheptyle.

5 Parmi les atomes d'Halogène, désignés par Hal, on cite plus particulièrement les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence le fluor.

Le radical Cycloalkyle est un radical hydrocarboné mono-, bi- ou tri- cyclique saturé ou partiellement insaturé, non aromatique, de 3 à 10 atomes de carbone, tel que notamment le cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou adamantyle, ainsi que les cycles correspondants contenant une ou plusieurs insaturations.

10 Ar désigne un radical Aryle, c'est-à-dire un système aromatique hydrocarboné, mono ou bicyclique de 6 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux Aryle, on peut notamment citer le radical phényle ou naphtyle, plus particulièrement substitué par un moins un atome d'halogène.

15 Parmi les radicaux -AlkAr (-AlkyleAryle), on peut notamment citer le radical benzyle ou phénétyle.

Het représente un radical Hétéroaryle, c'est-à-dire un système aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, mono ou bicyclique, de 5 à 10 atomes de carbone. Parmi les radicaux Hétéroaryles, on pourra citer le pyrazinyle, le thiényle, l'oxazolyle, le furazanyle, le pyrrolyle, le 1,2,4-thiadiazolyle, le naphthyridinyle, le pyridazinyle, le quinoxalinyle, le phtalazinyle, l'imidazo[1,2-a]pyridine, l'imidazo[2,1-b]thiazolyle, le cinnolinyle, le triazinyle, le benzofurazanyle, l'azaindolyle, le benzimidazolyle, le benzothiényl, le thiénopyridyle, le thiénopyrimidinyle, le pyrrolopyridyle, l'imidazopyridyle, le benzoazaindole, le 1,2,4-triazinyle, le benzothiazolyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, le triazolyle, le tétrazolyle, l'indolizinyle, l'isoxazolyle, l'isoquinolinyle, l'isothiazolyle, l'oxadiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le purinyle, le quinazolinyle, le quinolinyle, l'isoquinolyle, le 1,3,4-thiadiazolyle, le thiazolyle, le triazinyle, l'isothiazolyle, le carbazolyle, ainsi que les groupes correspondants issus de leur fusion ou de la fusion avec le noyau phényle.

30 Les groupes Hétéroaryle préférés comprennent le thiényle, le pyrrolyle, le quinoxalinyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, l'isoxazolyle, l'isothiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le quinazolinyle,

le quinolinyle, le thiazolyde, le carbazolyde, le thiadiazolyde, et les groupes issus de la fusion avec un noyau phényle, et plus particulièrement le quinolynyle, le carbazolyde, le thiadiazolyde.

L'expression « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence aux sels
5 d'addition acide relativement non toxiques, inorganiques et organiques, et les sels
d'addition de base, des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être
préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification des composés. En
particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en faisant réagir
séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou
10 inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Parmi les exemples de sels d'addition
acide on trouve les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate,
nitrate, acétate, oxalate, valerate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate,
benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, tartrate,
naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates,
15 salicylates, propionates, méthylènebis-*b*-hydroxynaphtoates, acide gentisique,
iséthionates, di-*p*-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthane-sulfonates,
benzènesulfonates, *p*-toluènesulfonates, cyclohexyl sulfamates et quinates-
laurylsulfonate, et analogues. (Voir par exemple S.M. Berge et al. « Pharmaceutical
20 Salts » *J. Pharm. Sci.*, 66 :p.1-19 (1977) qui est incorporé ici en référence). Les sels
d'addition acide peuvent également être préparés en faisant réagir séparément le
composé purifié sous sa forme acide avec une base organique ou inorganique et en
isolant le sel ainsi formé. Les sels d'addition acide comprennent les sels aminés et
métalliques. Les sels métalliques adaptés comprennent les sels de sodium,
potassium, calcium, baryum, zinc, magnésium et aluminium. Les sels de sodium et
25 de potassium sont préférés. Les sels d'addition inorganiques de base adaptés sont
préparés à partir de bases métalliques qui comprennent hydrure de sodium,
hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde
d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc.
~~Cet inventaire n'est pas exhaustif et il peut contenir des erreurs.~~

pipérazine, tris(hydroxyméthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium, triéthylamine, dibenzylamine, éphénamine, dehydroabietylamine, N-éthyl-piperidine, benzylamine, tétra-méthylammonium, tétraéthylammonium, méthylamine, diméthylamine, triméthyl-amine, éthylamine, acides aminés de base, par exemple lysine et arginine, et dicyclohexylamine, et analogues.

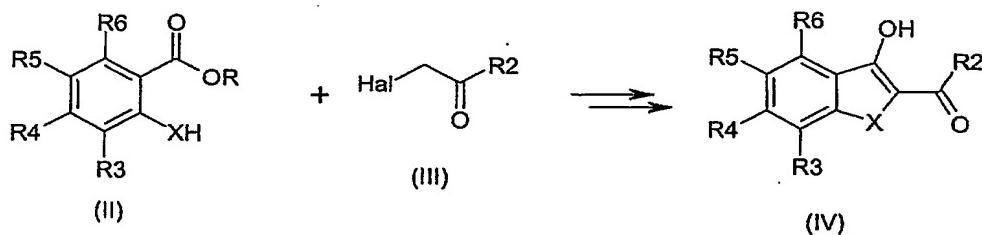
Les composés de l'invention de formule (I) définis tels que précédemment possédant une fonction suffisamment acide ou une fonction suffisamment basique ou les deux, peuvent inclure les sels correspondants d'acide organique ou minéral ou de base organique ou minérale pharmaceutiquement acceptables.

10

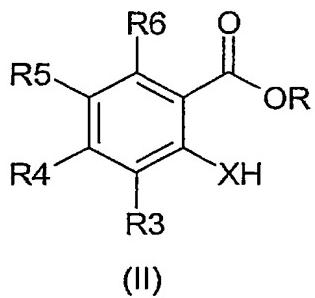
Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de toute méthode connue en soi de et/ou à la portée de l'homme du métier, notamment celles décrites par Larock dans *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, ou par application ou adaptation des procédés décrits dans les exemples qui suivent:

Selon un autre objet, l'invention concerne également la préparation des composés de formule (I) précédemment décrits selon la méthodologie décrite ci-après.

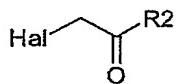
Les composés de formule générale (I) peuvent être notamment préparés selon la voie de synthèse:



1- Addition d'un dérivé d'acide (thio)salicylique de formule (II)



dans laquelle R3-R6 et X sont tels que définis précédemment, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, sur un dérivé de 2-halogénoéthanone de formule (III) :

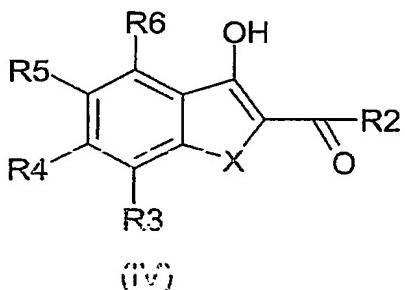


5

(III)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et R2 est tel que défini précédemment, dans un solvant polaire tel que l'éthanol, à une température de -20° à 200°C, plus particulièrement 0-20°C, suivi d'une cyclisation dans un solvant polaire tel que le méthanol, l'eau, le DMF, NMP, DMSO, iPrOH, de préférence le DMF à une température de -20 à 200°C, plus particulièrement 0°-200°C, de préférence en présence d'acétate de sodium,

2- Couplage du dérivé obtenu (IV)



à un équivalent-molaire dans un solvant polaire tel que l'éthanol, le méthanol, l'eau, le DMF, NMP, DMSO, iPrOH, de préférence le DMF, à une température de -20 à 200°C, plus particulièrement 0°-200°C.

Le mode d'addition d'un acide salicylique sur un dérivé 2-bromoacétophenone
5 est notamment décrit par Gayral, Buisson et al dans Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; FR; 20; 2; 1985; 187-189. L'étape de couplage a été notamment décrite par Blicke dans J. Am. Chem. Soc. ; EN; 71; 1949; 2856-2858.

Eventuellement, ledit procédé peut également comprendre l'étape consistant à
10 isoler le produit obtenu.

Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger les groupes fonctionnels réactifs, par exemples les groupes hydroxy, amino, imino, thio, carboxy, lorsqu'ils sont souhaités dans le produit final, pour éviter leur participation indésirable dans les réactions. Les groupes de protection traditionnels peuvent être utilisés conformément à la pratique standard, pour des exemples voir T.W. Green et
15 P.G.M. Wuts dans *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991 ; J.F.W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Le composé ainsi préparé peut être récupéré à partir du mélange de la réaction
20 par les moyens traditionnels. Par exemple, les composés peuvent être récupérés en distillant le solvant du mélange de la réaction ou si nécessaire après distillation du solvant du mélange de la solution, en versant le reste dans de l'eau suivi par une extraction avec un solvant organique immiscible dans l'eau, et en distillant le solvant de l'extrait. En outre, le produit peut, si on le souhaite, être encore purifié par diverses techniques, telles que la recristallisation, la reprécipitation ou les diverses
25 techniques de chromatographie, notamment la chromatographie sur colonne ou la chromatographie en couche mince préparative.

Il sera apprécié que les composés utiles selon la présente invention peuvent contenir des centres asymétriques. Ces centres asymétriques peuvent être indépendamment en configuration R ou S. Il apparaîtra à l'homme du métier que certains composés utiles selon l'invention peuvent également présenter une isomérie géométrique. On doit comprendre que la présente invention comprend des isomères géométriques individuels et des stéréoisomères et des mélanges de ceux-ci, incluant

des mélanges racémiques, de composés de formule (I) ci-dessus. Ces isomères peuvent être séparés de leurs mélanges, par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des techniques de chromatographie ou des techniques de recristallisation, ou ils sont préparés séparément à partir des 5 isomères appropriés de leurs intermédiaires.

Aux fins de ce texte, il est entendu que les formes tautomériques sont comprises dans la citation d'un groupe donné, par exemple thio/mercaptop ou oxo/hydroxy.

Les sels d'additions acides sont formés avec les composés utiles selon 10 l'invention dans lesquels une fonction de base tels qu'un groupe amino, alkylamino ou dialkylamino est présente. Les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques, sont préférés. Les sels sélectionnés sont choisis de façon optimale pour être compatibles avec les véhicules pharmaceutiques habituels et adaptés pour l'administration orale ou parentérale. Les sels d'addition 15 acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés par réaction de la base libre avec l'acide approprié, par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemples, les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés soit en dissolvant la base libre dans de l'eau ou dans une solution aqueuse alcoolisée ou des solvants adaptés contenant l'acide approprié 20 et en isolant le sel en évaporant la solution, ou en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution. Parmi les acides adaptés pour l'usage dans la préparation de ces sels on trouve acide chlorhydrique, acide bromhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique, divers acides carboxyliques et sulfoniques 25 organiques, tels que acide acétique, acide citrique, acide propionique, acide succinique, acide benzoïque, acide tartrique, acide fumarique, acide mandélique, acide ascorbique, acide malique, acide méthanesulfonique, acide toluène-sulfonique, acides gras, adipate, alginat, ascorbate, aspartate, benzènesulfonate benzoate.

Apparue dans la publication. Il convient de faire attention à l'ordre de lecture.

Les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir des sels par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition acide par traitement avec un alkali, par exemple une solution de bicarbonate de sodium aqueuse ou une solution d'ammoniac aqueuse.

Les composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par le traitement avec un acide, par exemple un acide chlorhydrique.

Les sels d'addition de base peuvent être formés lorsque le composé utile selon l'invention contient un groupe carboxyle, ou un bioisostère suffisamment acide. Les bases qui peuvent être utilisées pour préparer les sels d'addition de base comprennent de préférence celle qui produisent, lorsqu'elles sont associées à un acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les cations ne sont pas toxiques pour le patient dans les doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les effets inhibiteurs bénéfiques inhérents à la base libre ne soient pas annulés par les effets secondaires imputables aux cations. Les sels pharmaceutiquement acceptables, comprenant ceux dérivés des sels de métal alcalino-terreux, dans la portée de l'invention comprennent ceux dérivés des bases suivantes : hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc, ammoniac, éthylenediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzyléthylenediamine, chloroprocaïne, diéthanolamine, procaïne, N-benzyl-phénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxy-méthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium et analogues.

Les composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement préparés, ou formés pendant le processus de l'invention, sous forme de solvates (par exemple hydrates). Les hydrates des composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement préparés par la recristallisation d'un mélange de solvant aqueux/organique, en utilisant des solvants organiques tels que dioxane, tétrahydrofurane ou méthanol.

Les produits de bases ou les intermédiaires peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des procédés tels que décrits dans les Exemples de Référence ou leurs équivalents chimiques évidents.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) présentent une activité 5 hypoglycémiante. Ils peuvent réduire l'hyperglycémie, plus particulièrement l'hyperglycémie du diabète non-insulino dépendant.

L'insulinorésistance se caractérise par une réduction de l'action de l'insuline (cf. Presse Médicale, 1997, 26 (n°14), 671-677) et est impliquée dans un nombre important d'états pathologiques, tel que le diabète et plus particulièrement le diabète 10 non-insulino-dépendant (diabète de type II ou NIDDM), la dyslipidémie, l'obésité, ainsi que certaines complications microvasculaires et macrovasculaires comme l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, les processus inflammatoires, la macroangiopathie, la microangiopathie, les rétinopathies et les neuropathies.

A ce sujet, on se rapportera par exemple à Diabète, vol 37, 1988, 1595-1607 ; 15 Journal of Diabetes and Its Complications, 1998, 12, 110-119 ou Horm. Res., 1992, 38, 28-32.

Notamment, les composés de l'invention présentent une forte activité hypoglycémiante.

Les composés de formule (I) sont donc utiles dans le traitement des pathologies 20 associées à une hyperglycémie.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, un composé selon l'invention.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentées sous des formes destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale, 25 permuqueuse ou percutanée.

Elles seront donc présentées sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou flacons multi-doses, sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de capsules, de gélules, de pilules, de cachets, de poudres, de 26

phosphate de magnésium, les amidons, les amidons modifiés, le lactose pour les formes solides.

Pour l'usage rectal, le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylèneglycol sont les excipients préférés.

5 Pour l'usage parentéral, l'eau, les solutés aqueux, le sérum physiologique, les solutés isotoniques sont les véhicules les plus commodément utilisés.

La posologie peut varier dans les limites importantes (0.5 mg à 1000 mg) en fonction de l'indication thérapeutique et de la voie d'administration, ainsi que de l'âge et du poids du sujet.

10 Dans le diabète non insulinodépendant, chez l'homme, l'hyperglycémie est la résultante de deux défauts majeurs : une altération de la sécrétion d'insuline et une diminution de l'efficacité de l'insuline au niveau de trois sites (foie, muscles et tissus adipeux).

15 Les composés de la présente invention, en augmentant la sécrétion insulinaire par les cellules bêta pancréatiques, sont donc susceptibles d'améliorer la glycémie des patients diabétiques non insulinodépendants.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

20 I. Préparation des composés de formule (I)

Les produits de départs utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

25 A- Exemple de préparation de composé de formule (I)

Préparation de (3-Hydroxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl)-phényl-méthanone

A 25 g (0.162 mol) d'acide thiosalicylique C₇H₆O₂S dans 200 ml d'éthanol sont ajoutés 32.250 g (0.162 mol) de 2-bromoacétophénone et 13,290 g (0.162 mol) d'acétate de sodium. La réaction est mélangée pendant 1 heure à température ambiante. Le mélange est dilué à l'eau et le composé filtré, lavé à l'eau, séché pour obtenir 44,0 g (0.160 mol, 99.1 %) d'un solide blanc (utilisé tel quel pour l'étape suivante).

A 44 g (0.162 mol) du produit brut dans 200 ml DMF sont ajoutés 26,580 g (0.324 mol) d'acétate de sodium. La réaction est portée au reflux pendant 30 min. Le mélange est dilué à l'eau et le précipité formé est lavé à l'eau, séché sous vide pour obtenir 36,1 g d'un solide blanc (0.141 mol, 88 %) du composé cyclisé C₅H₁₀O₂S.

5

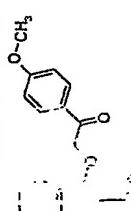
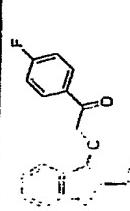
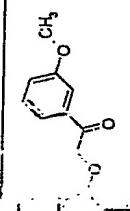
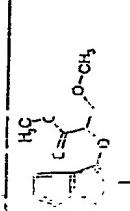
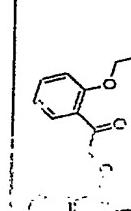
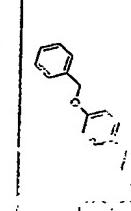
Préparation de 1-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-3,3-diméthyl-butan-2-one

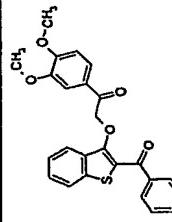
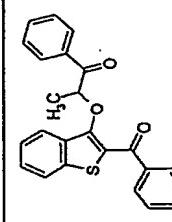
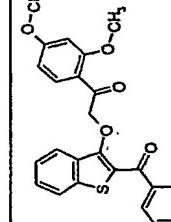
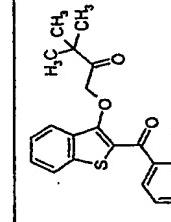
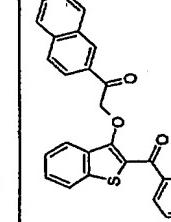
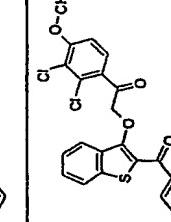
A 1g (3.932 mmol) de C₅H₁₀O₂S dans 5 ml de DMF sont ajoutés 188,72 mg (4.718 mmol) de NaH (60% suspension). Le mélange est agité 10 min à température ambiante, puis 581.840 µl (4.325 mmol) de 1-bromopinacolone sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures, dilué à l'eau. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau, solution saturée NaCl, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées pour donner 1,38g (3.915 mmol, 99%) d'une poudre blanche.

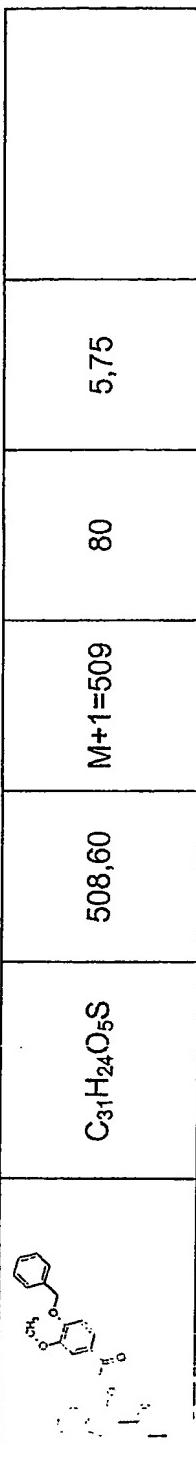
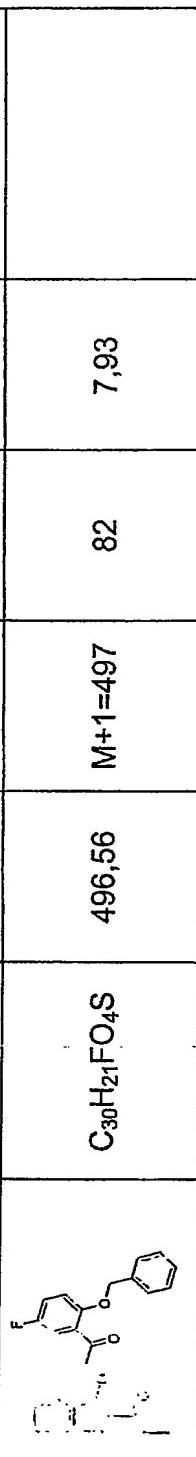
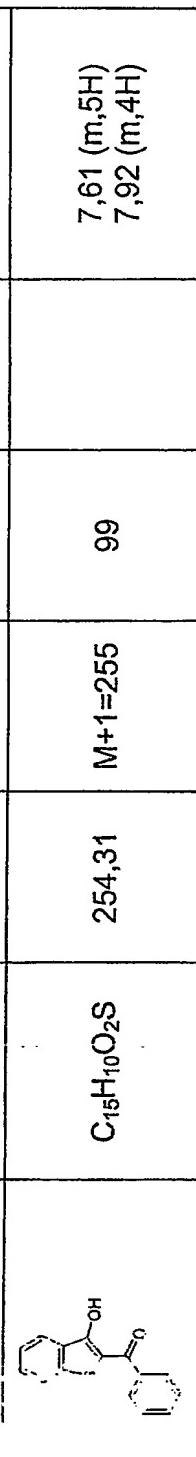
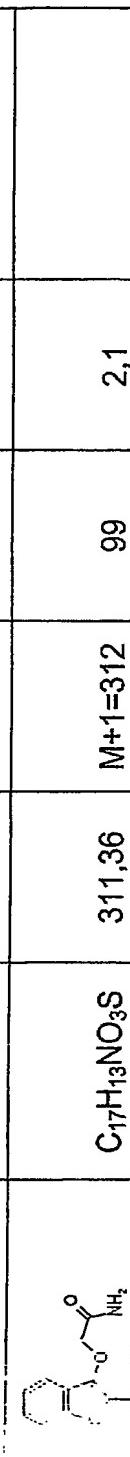
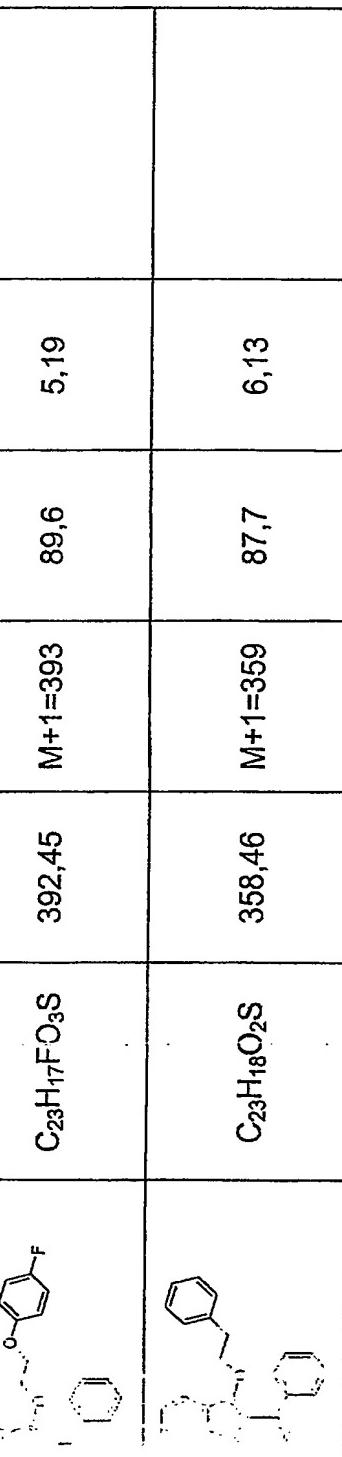
10
15

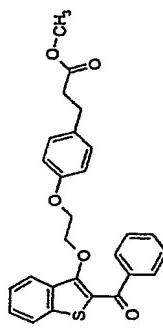
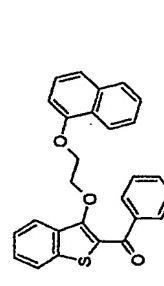
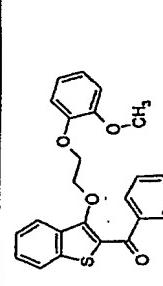
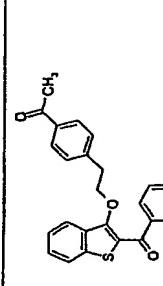
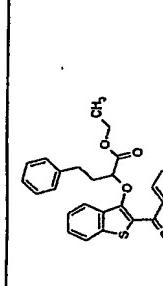
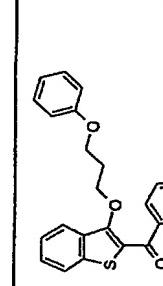
A titre d'exemple, les composés listés dans le tableau A ont été préparés selon les modes opératoires décrits ci-avant. On a rassemblé dans le tableau A les formules et caractéristiques des composés de formule (I).

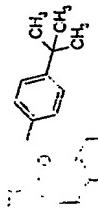
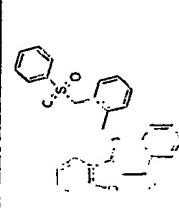
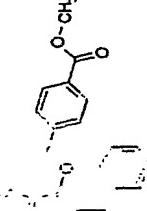
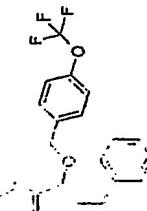
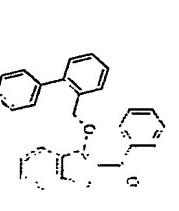
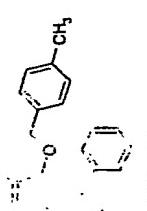
<u>Produits</u>	<u>Structure</u>	<u>Formule</u>	<u>Poids mol. g.mol⁻¹</u>	<u>MS</u>	<u>Pureté (%)</u>	<u>Tr (Min)</u>	<u>¹H RMN 200 MHz DMSOd6 (δ ppm)</u>
1		C ₂₃ H ₁₅ ClO ₃ S	406,89	M+1=407	85,1	4,98	
2		C ₂₃ H ₁₆ O ₃ S	372,45	M+1=373	89,6	3,34	
3		C ₂₄ H ₁₈ O ₃ S	402,47	M+1=403	94,1	3,76	
4		C ₂₉ H ₂₀ O ₃ S	448,54	M+1=449	85,7		
5		C ₂₄ H ₁₈ O ₃ S	386,47	M+1=387	89,2	4,36	

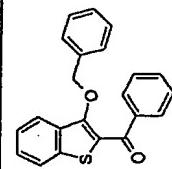
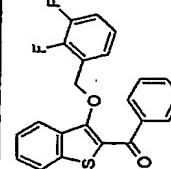
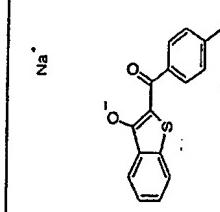
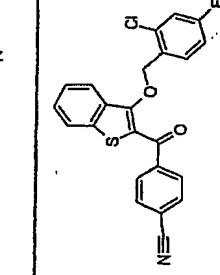
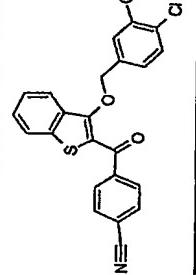
	$C_{24}H_{18}O_4S$	402,47	$M+1=403$	85,9	3,41
	$C_{23}H_{15}FO_3S$	390,44	$M+1=391$	82,8	3,54
	$C_{24}H_{18}O_4S$	402,47	$M+1=403$	91,3	3,82
	$C_{20}H_{18}O_5S$	370,43	$M+1=371$	81	2,26
	$C_{30}H_{22}O_4S$	478,57	$M+1=479$	81,3	6,29
	$C_{30}H_{22}O_4S$	478,57	$M+1=479$	90,1	8,74

12		C ₂₅ H ₂₀ O ₅ S	432,50	M+1=433	79,8	2,74	
13		C ₂₄ H ₁₈ O ₃ S	386,47	M+1=387	93,9	3,75	
14		C ₂₅ H ₂₀ O ₅ S	432,50	M+1=433	96	3,87	
15		C ₂₁ H ₂₀ O ₃ S	352,46		97,5	3,26	
16		C ₂₇ H ₁₈ O ₃ S	422,51	M+1=423	89,2	6,23	
17		C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ O ₄ S	471,36	M+1=471	88,4	6,09	

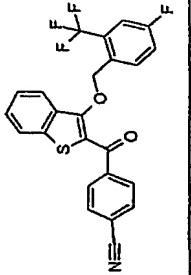
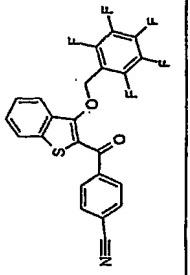
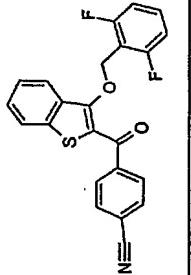
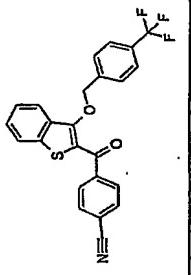
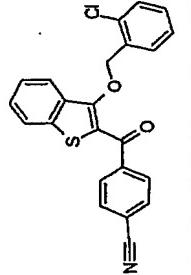
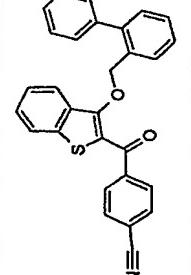
	C ₃₁ H ₂₄ O ₅ S	508,60	M+1=509	80	5,75	
	C ₃₀ H ₂₁ FO ₄ S	496,56	M+1=497	82	7,93	
	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ S	254,31	M+1=255	99		7,61 (m,5H) 7,92 (m,4H)
	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ S	311,36	M+1=312	99	2,1	
	C ₂₃ H ₁₇ FO ₃ S	392,45	M+1=393	89,6	5,19	
	C ₂₃ H ₁₈ O ₂ S	358,46	M+1=359	87,7	6,13	

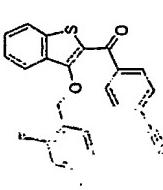
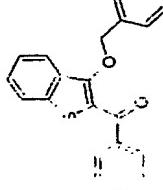
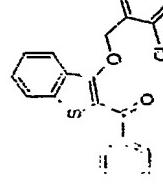
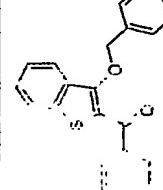
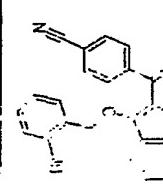
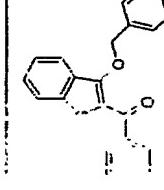
24		C ₂₇ H ₂₄ O ₅ S	460,55	
25		C ₂₇ H ₂₀ O ₃ S	424,52	
26		C ₂₄ H ₂₀ O ₄ S	404,49	M+1=405 71,7 4,05
27		C ₂₅ H ₂₀ O ₃ S	400,50	
28		C ₂₇ H ₂₄ O ₄ S	444,55	M+1=445 86,4 6,11
29		C ₂₄ H ₂₀ O ₃ S	388,49	M+1=389 73,4 2,55

	C ₂₆ H ₂₄ O ₂ S	400,54		93,4	1,26
	C ₂₉ H ₂₂ O ₄ S ₂	498,62	M+1=499	81,4	3,43
	C ₂₄ H ₁₈ O ₄ S	402,47	M+1=403	63,1	5,24
	C ₂₃ H ₁₅ F ₃ O ₃ S	428,43		60,6	5,18
	C ₂₈ H ₂₀ O ₂ S	420,53		67,1	2,92
	C ₂₃ H ₁₈ O ₂ S	358,46		62,7	2,92

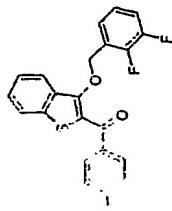
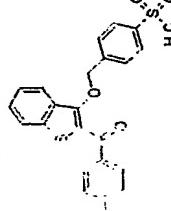
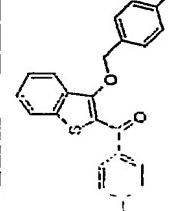
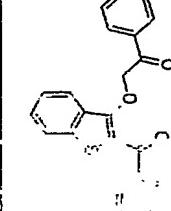
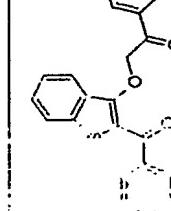
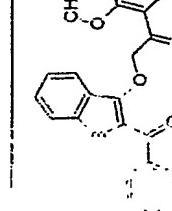
36		C ₂₂ H ₁₆ O ₂ S	344,44	M+1=345	57,3	5,45	
37		C ₂₂ H ₁₄ F ₂ O ₂ S	380,42	M+1=381		5,04	
38		C ₁₆ H ₈ NNaO ₂ S	301,30	14317			7,50 (m, 8H)
39		C ₂₃ H ₁₃ ClFNO ₂ S	421,88	M+1=422	97,8	4,6	
40		C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ S	438,34	M+1=438	81,1	5,64	5,08(s,2H) 7,11(m,2H) 7,57(m,2H) 7,90(m,5H)

<chem>C24H14F3NO2S</chem>	437,44	M+1=438	84,1	4,26	5,16(s,2H) 7,57(m,6H) 7,88(m,4H) 8,11(m,2H)
<chem>C24H14N2O2S</chem>	394,46	M+1=395	99	2,28	
<chem>C24H14N2O2S</chem>	394,46	M+1=395	99	2,29	
<chem>C25H13F6NO2S</chem>	505,44				5,19(s,2H) 7,26(m,2H) 7,89(m,10H)
<chem>C25H17NO4S</chem>	427,48	M+1=428	99	3,31	5,41(s,2H) 7,94(m,11H)

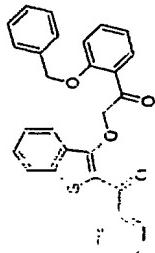
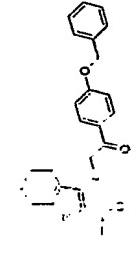
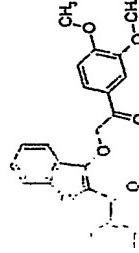
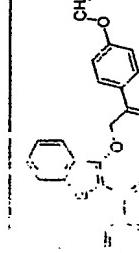
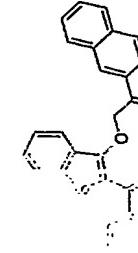
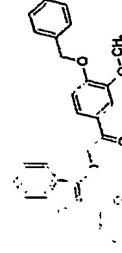
47		C ₂₄ H ₁₃ F ₄ NO ₂ S	455,43			5,22(s,2H) 7,85(m,11H)
48		C ₂₃ H ₁₀ F ₅ NO ₂ S	459,40			5,40(s,2H) 8,15(m,8H)
49		C ₂₃ H ₁₃ F ₂ NO ₂ S	405,43	M+1=406	99	3,28
50		C ₂₄ H ₁₄ F ₃ NO ₂ S	437,44			5,19(s,2H) 7,28(m,2H) 7,88(m,10H)
51		C ₂₃ H ₁₄ ClNO ₂ S	403,89	M+1=404	99	4,64
52		C ₂₉ H ₁₉ NO ₂ S	445,54	M+1=446	99	7,28

	C ₂₃ H ₁₃ BrFNO ₂ S	466,33	M+1=467	99	5,28
	C ₂₄ H ₁₇ NO ₂ S	383,47	M+1=484	99	4,45
	C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ S	438,34	M+1=439	99	4,76
	C ₂₃ H ₁₄ ClINO ₂ S	403,89	M+1=404	99	4,44
	C ₂₃ H ₁₄ BrINO ₂ S	448,34	M+1=449	85,5	5,02
	C ₂₃ H ₁₄ BrNO ₂ S	448,34		85,6	5,02

59		C ₂₃ H ₁₅ NO ₂ S	369,45			5,02(s,2H) 6,97(m,2H) 7,31(m,3H) 7,55(m,2H) 7,91(m,6H)
60		C ₂₃ H ₁₄ BrNO ₂ S	448,34	M+1=449	99	5,02
61		C ₂₃ H ₁₃ F ₂ NO ₂ S	405,43	M+1=406	91,3	6,4
62		C ₂₃ H ₁₃ F ₂ NO ₂ S	405,43	M+1=406	99,1	3,45
63		C ₂₃ H ₁₃ F ₂ NO ₂ S	405,43	M+1=406	86,9	3,42
64		C ₂₃ H ₁₃ F ₂ NO ₂ S	405,43	M+1=4060	99	3,45

	C ₂₃ H ₁₃ F ₂ NO ₂ S	405,43	M+1=406	90,1	3,41	3,27 (s,3H) 5,20(s,2H) 7,32(m,2H) 7,56(m,3H) 7,93(m,7H)
	C ₂₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂	447,54	M+1=448			4,91(s,2H) 6,69 (m,2H) 7,52 (m,4H) 7,82(m,6H)
	C ₂₃ H ₁₄ ClNO ₂ S	495,34				
	C ₂₄ H ₁₄ ClNO ₃ S	431,90	M+1=432	99	3,3	
	C ₂₄ H ₁₅ NO ₃ S	397,46	M+1=398	60,2	2,51	
	C ₂₅ H ₁₇ NO ₄ S	427,48	M+1=428	99	2,86	

71		C ₃₀ H ₁₉ NO ₃ S	473,55	M+1=474	70,5	5,62	
72		C ₂₅ H ₁₇ NO ₃ S	411,48	M+1=412	79	3,03	
73		C ₂₅ H ₁₇ NO ₄ S	427,48	M+1=428	59,7	2,54	
74		C ₂₈ H ₂₅ FNNO ₃ S	455,58	M+1=456	99	6,38	
75		C ₂₄ H ₁₄ FNNO ₃ S	415,45	M+1=416	79,3	2,55	
76		C ₂₅ H ₁₇ NO ₄ S	427,48	M+1=428	71,3	2,74	

	C ₃₁ H ₂₁ NO ₄ S	503,58	M+1=504	99	4,74	
	C ₃₁ H ₂₁ NO ₄ S	503,58	M+1=504	77,2	5,26	
	C ₂₆ H ₁₉ NO ₅ S	457,51	M+1=504	99	2,15	
	C ₂₆ H ₁₉ NO ₅ S	457,51	M+1=458	76,8	1,77	
	C ₂₈ H ₁₇ NO ₃ S	447,52	M+1=448	69,1	1,96	
	C ₃₂ H ₂₃ NO ₅ S	533,61	M+1=534	43,2	1,89	

83		C ₃₁ H ₂₀ FNO ₄ S	521,57	M+1=522	99	5,05	
84		C ₁₅ H ₁₀ O ₃	238,25	14377			7,50(s, 1H) 7,58 (m, 1H) 7,91 (m, 5H) 8,30(m,3H)
85		C ₂₃ H ₁₅ ClO ₄	390,83	M+1=391	99	4,31	
86		C ₂₄ H ₁₈ O ₅	386,41	M+1=387	99	3,08	
87		C ₂₉ H ₂₀ O ₄	432,48				
88		C ₂₄ H ₁₈ O ₄	370,41	M+1=371	99	3,6	

	C ₂₄ H ₁₈ O ₅	386,41	M+1=387	99	2,9
	C ₂₇ H ₂₆ O ₄	414,51	M+1=415,1	84,7	7,05
	C ₂₃ H ₁₅ FO ₄	374,37	M+1=375,1	99	2,96
	C ₃₀ H ₂₂ O ₅	462,51	M+1=463,1	85	6,22
	C ₂₅ H ₂₀ O ₆	416,43			
	C ₂₅ H ₂₀ O ₆	416,43	M+1=417,1	99	3,09

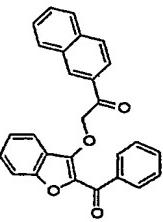
95		C ₂₇ H ₁₈ O ₄	406,44	M+1=407,1	99	5,18	
----	---	--	--------	-----------	----	------	--

Tableau A : Hewlett Packard LC/MSD (Simple Quad)- Orthogonal Spray

Source APCI, Chaine HP Séries 1100 avec barette de diodes

II. – RÉSULTATS BIOLOGIQUES

Test de sécrétion d'insuline

selon la méthode décrite dans Endocrinology, 1992 vol.130 (1) pp.167-178

5

On a rassemblé les activités insulino-sécrétrices dans le tableau B. Les composés selon l'invention ont été testés à une concentration de 10^{-5} M.

Tableau B: Sec INS correspond au % de sécrétion d'insuline.

Produits	SEC INS1
1	206%
3	244%
8	193%
14	287%
15	207%
42	283%
43	257%
55	174%
59	229%
66	202%
69	179%
70	189%
72	185%
86	164%

10

Etude de l'activité sur îlots isolés de rats

Effet des composés chimiques sur la sécrétion d'insuline en fonction de la concentration de glucose. *In vitro*, dans des îlots de Langerhans isolés en incubation

Source : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC137233/

l'absence du composé chimique. La sécrétion d'insuline est dosée par RIA dans le milieu d'incubation.

La potentialité des différents composés chimiques à stimuler la sécrétion d'insuline est estimée par le calcul du facteur de stimulation*.

5 Un composé stimule la sécrétion d'insuline si ce facteur est supérieur ou égal à 130% pour une dose de glucose donnée..

$$*NB : \text{Facteur de stimulation} = \frac{(G + \text{Produit}) * 100}{G}$$

où :

10 o G= Sécrétion d'insuline (pmol/min.îlot)
en présence de glucose seul

o G+Produit= Sécrétion d'insuline (pmol/min.îlot)

en présence de la même concentration en glucose et du composé chimique testé.

Produit	Dose	Facteur de stimulation de la sécrétion d'insuline	
		Produit+G2,8m M	Produit+G8 mM
1	10^{-5} M	98%	135%
15	10^{-6} M	125%	183%
	10^{-5} M	119%	152%
43	10^{-5} M	108%	135%

15 Tableau C : Facteur de stimulation de la sécrétion d'insuline.

Les composés selon l'invention sont donc des insulinosécréteurs en réponse au glucose. Ils permettent donc d'éviter le risque d'hypoglycémie ; contrairement aux composés hypoglycémiants simples, dont l'effet hypoglycémiant ne dépend pas de la concentration de glucose dans l'organisme.

20 Etude de l'activité antidiabétique chez le rat N0STZ

Effet/Dose du composé 15, *in vivo*, chez le rat diabétique N0STZ (Tableau D) :

Les rats N0STZ, rendus diabétiques par injection de Streptozotocine le jour de la naissance (Portha et coll. ; 1974), sont traités, par voie orale, quotidiennement par

administration de 50 – 100 – 200 mg/kg de poids corporel du composé 15, de 200 mg/kg de Metformine (antidiabétique de référence) ou de Méthyl cellulose (Témoins). Les prélèvements sanguins sont effectués chez l'animal anesthésié 2 heures après le quatrième traitement. La glycémie est mesurée par méthode colorimétrique 5 utilisant la glucose déshydrogénase

Traitement	Pourcentage de variation de la glycémie par rapport aux témoins
Référence : Metformine 200 mg/kg/j	- 29%**
Composé 15 – 50 mg/kg/j	-13%*
Composé 15 – 100 mg/kg/j	-23%**
Composé 15 – 200 mg/kg/j	-18%**

Tableau D : Effet sur la glycémie de l'administration d'une dose quotidienne répétée pendant 4 jours du composé 15 (50 – 100 – 200 mg/kg/j) ou de Metformine 200 mg/kg/j, chez le rat diabétique N0STZ.

% de variation de la glycémie par rapport aux témoins de 5 ou 6 observations.

* p≤0,05 ; ** p≤0,01, par rapport à la valeur des témoins N0STZ (test F d'analyse de covariance).

15

On a déterminé l'activité antidiabétique des composés de formule (I) par voie oral sur un modèle expérimental de diabète non insulinodépendant, induit chez le rat par la Streptozotocine.

Le modèle de diabète, non insulinodépendant, est obtenu chez le rat par un 20 injection néonatale de streptozotocine.

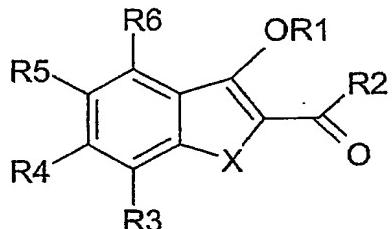
Les rats diabétiques utilisés sont âgés de 6 semaines. La sciatulation des animaux est réalisée du jour de leur naissance au jour de l'encadrinement, sans

Les rats sont traités par voie orale pendant un (J1) ou quatre (J4) jours avec le produit à tester. Deux heures après la dernière administration du produit et 30 minutes après anesthésie des animaux au Pentobarbital sodique (Nembutal®), un prélèvement sanguin de 300 µL est effectué à l'extrémité de la queue.

- 5 A titre d'exemple sont rassemblés dans le tableau D des résultats obtenus. Ces résultats montrent l'efficacité des composés de formule (I) pour faire diminuer la glycémie chez les animaux diabétiques. Ces résultats sont exprimés en pourcentage d'évolution de la glycémie à J1 et J4 (nombre de jours de traitement) par rapport à J0 (avant le traitement).

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I) :



5

dans laquelle :

X= O, S ;

R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,
- Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)_m-Ar,
- Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het,

15

20 R2 est choisi parmi -Alk, -Ar, -Cycloalkyle ;

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

ou dans les définitions de R1, R2 :

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk, -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk;

5 R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk;

m= 0 ou 1;

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables,

à l'exception des composés pour lesquels :

10 1) R₁=-CH₂-C(=O)Me, R₂=-Me, X=O, R₃, R₅=H et chaque R₄, R₆=H ou OMe.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle :

X=O, S;

15 R₁ est choisi parmi :

- Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,

20 - Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,

-Alk-C(=O)NRR',

- Alk-(O)_m-Ar,

- Alk-O-Alk,

- Alk-O-Alk-Ar,

25 - Alk-O-Het,

R₂ représente -Ar, -Cycloalkyle.

R₃, R₄, R₅, R₆ égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂;

30 où dans les définitions de R₁-R₆:

chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal,

-OAlk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_mAlk , -Het,
-NO₂ ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk,

- 5 -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN,-OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk,
-Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1,

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement

- 10 acceptables.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle :

X= S ;

R1 est choisi parmi :

- 15 - Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,

- 20 -Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)_m-Ar,
- Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het,

- 25 R2 est choisi parmi -Alk, -Ar, -Cycloalkylc ;

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis
parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -ONR, -CF₃, -NRR', -NO₂,

et au moins une autre chose.

- chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk, -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk, -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk;
- 5 R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;
 m= 0 ou 1 ;
 ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R3, R4, R5, R6 =H.
5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle X=S.
- 15 6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R2=Ar éventuellement substitué par -CN, -COOH, ou Alkyle éventuellement substitué par -COOH.
- 20 7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R2 = Phényle éventuellement substitué par -CN, -COOH.
8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R2 = Phényle substitué par -CN.
- 25 9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle m = 0.
10. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R1= -CH₂-COOH, -CH₂-C(=O)-(O)_m-Ar, -CH₂-C(=O)-(O)_m-Het, -CH₂-C(=O)-(O)_m-Alk, -CH₂-C(=O)NRR', -CH₂-(O)_m-Ar, -CH₂-O-Alk, -CH₂-O-Alk-Ar, -CH₂-O-Het où
 Ar est éventuellement substitué par ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, -OAlk, -Ar, -Alk, -O-Alk-Ar, -C(=O)-(O)_m-Alk, -Alk-C(=O)-(O)_mAlk,

$-S(O)_n-Ar$, $-S(O)_n-Alk$, $-O-CF_3$, $-CN$, $-OH$,
où $m=0$ ou 1 , $n=2$;

11. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes,
5 dans laquelle $R1 = -CH_2-C(=O)-Ar$, $-CH_2-C(=O)-Alk$, $-(CH_2)_{m'}-(O)_m-Ar$, où
Ar est éventuellement substitué par ou plusieurs groupes choisis parmi Hal, $-OAlk$, $-$
 Ar , $-Alk$, $-O-Alk-Ar$, $-C(=O)-(O)_m-Alk$, $-Alk-C(=O)-(O)_mAlk$, $-S(O)_n-Ar$, $-S(O)_n-Alk$, $-$
 $O-CF_3$, $-CN$, $-OH$,
où $m=0$ ou 1 , $m'=1$ ou 2 , $n=2$.
- 10 12. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications
précédentes, dans laquelle $m'=2$ quand $m=1$.
13. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications
15 précédentes, dans laquelle $R1 = -CH_2-C(=O)-Alk$.
14. Composés de formule (I) selon la revendication 13, dans laquelle $Alk =$
 $-CMe_3$.
- 20 15. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications
précédentes, dans laquelle $Ar =$ phényle.
16. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications
25 précédentes, dans laquelle $R1 = -CH_2-C(=O)$ -Phényle ou $-CH_2$ -Phényle où Phényle
est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi
-Hal, $-OAlk$, $-CN$, $-SO_2-Alk$, $-Alk$.
17. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications
18 précédentes choisis parmi :

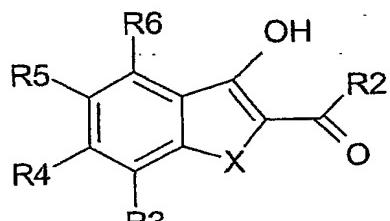
- 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-méthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-fluoro-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(3-méthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-3-méthoxy-propionic acid méthyl ester ;
 5 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2-benzylxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-benzylxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-phényl-propan-1-one ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
 10 1-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-3,3-diméthyl-butan-2-one ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-naphthalèn-2-yl-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2,3-dichloro-4-méthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(4-benzylxy-3-méthoxy-phényl)-éthanone ;
 15 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-1-(2-benzylxy-5-fluoro-phényl)-éthanone ;
 (3-Hydroxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl)-phényl-méthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-acétamide ;
 {3-[2-(4-Fluoro-phénoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-phényl-méthanone ;
 20 (3-Phényloxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl)-phényl-méthanone ;
 3-{4-[2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-éthoxy]-phényl}-propionate de méthyle ;
 {3-[2-(Naphthalèn-1-yloxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-phényl-méthanone ;
 {3-[2-(2-Méthoxy-phenoxy)-éthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-phényl-méthanone ;
 25 1-{4-[2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-éthyl]-phényl}-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxy)-4-phényl-butyrate d'éthyle ;
 [3-(3-Phénoxy-propoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
 [3-(4-*tert*-Butyl-benzylxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
 [3-(2-Benzènesulfonylméthyl-benzylxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
 30 4-(2-Benzoyl-benzo[*b*]thiophène-3-yloxyméthyl)-benzoate de méthyle ;
 Phényl-[3-(4-trifluorométhoxy-benzylxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-méthanone ;
 [3-(Biphényl-2-ylméthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
 [3-(4-Méthyl-benzylxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
 (3-Benzylxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl)-phényl-méthanone ;

- [3-(2,3-Difluoro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-phényl-méthanone ;
2-(4-cyano-benzoyl)-benzo[b]thiophène-3-olate de sodium;
4-[3-(2-Chloro-4-fluoro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3,4-Dichloro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
5 4-[3-(3-Trifluorométhyl-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-cyano-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3-cyano-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(4-cyano-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3,5-Bis-trifluorométhyl-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
10 4-[2-(4-Cyano-benzoyl)-benzo[b]thiophène-3-yloxyméthyl]-benzoate de méthyle ;
4-[3-(4-Fluoro-2-trifluorométhyl-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-
benzonitrile ;
4-(3-Pentafluorophénylméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carbonyl)-benzonitrile ;
4-[3-(2,6-Difluoro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
15 4-[3-(4-Trifluorométhyl-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-Chloro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(Biphényl-2-ylméthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(4-Bromo-2-fluoro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-Méthyl-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
20 4-[3-(2,6-Dichloro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3-Chloro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2-Bromo-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(4-Bromo-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-(3-Benzylxy-benzo[b]thiophène-2-carbonyl)-benzonitrile ;
25 4-[3-(3-Bromo-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(2,5-Difluoro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3,4-Difluoro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
4-[3-(3,5-Difluoro-benzylxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;

- 4-{3-[2-(2-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 4-[3-(2-Biphényl-4-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
- 4-[3-(2-Oxo-2-p-tolyl-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
- 5 4-{3-[2-(4-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 4-[3-(2-Adamantan-1-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
- 4-{3-[2-(4-Fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 4-{3-[2-(3-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 10 4-{3-[2-(2-Benzyl-oxo-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 4-{3-[2-(4-Benzyl-oxo-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 15 4-{3-[2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 4-{3-[2-(2,4-Diméthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 4-[3-(2-Naphthalèn-2-yl-2-oxo-éthoxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl]-benzonitrile ;
- 20 4-{3-[2-(4-Benzyl-oxo-3-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- 4-{3-[2-(2-Benzyl-oxo-5-fluoro-phényl)-2-oxo-éthoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbonyl}-benzonitrile ;
- (3-Hydroxy-benzofuran-2-yl)-phényl-méthanone ;
- 25 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-chloro-phényl)-éthanone ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(2-méthoxy-phényl)-éthanone ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-biphényl-4-yl-éthanone ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-p-tolyl-éthanone ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-méthoxy-phényl)-éthanone ;
- 30 1-Adamantan-1-yl-2-(2-benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-éthanone ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-fluoro-phényl)-éthanone ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-3-méthoxy-propionate de méthyle ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(2-benzyl-oxo-phényl)-éthanone ;
- 2-(Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(4-benzyl-oxo-phényl)-éthanone ;

2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-(2,4-diméthoxy-phényl)-éthanone ;
 2-(2-Benzoyl-benzofuran-3-yloxy)-1-naphthalèn-2-yl-éthanone ;
 ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement
 5 acceptables.

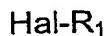
18. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant l'étape consistant à mettre en œuvre le composé de formule (IV) :



(IV)

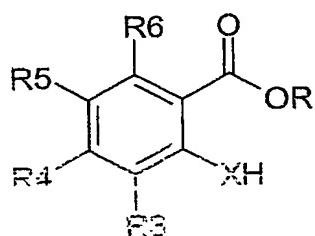
10

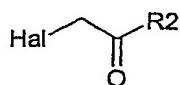
sur un dérivé halogéné (V) :



où, dans les formules (IV) et (V), X, R₁-R₆ sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications précédentes, à un équivalent molaire, dans un solvant polaire, à une température comprise entre -20° et 200°C.
 15

19. Procédé selon la revendication 18, pour lequel ledit composé de formule (IV) est préparé par addition du dérivé de formule (II) correspondant :





(III)

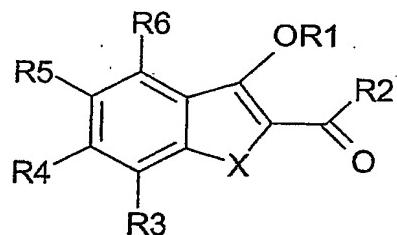
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et R2 est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans un solvant polaire, à une température de -20° à 200°C, suivi d'une cyclisation dans un solvant polaire à une température de

5 -20 à 200°C.

20. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 18 ou 19, pour lequel ledit solvant polaire est choisi parmi : l'éthanol, le méthanol, l'eau, le DMF, NMP, DMSO, iPrOH.

- 10

21. Compositions pharmaceutiques comprenant un composé de formule (I) :



dans laquelle :

X= O, S ;

15 R1 est choisi parmi :

- Alk-COOH,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Ar,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Het,
- Alk-C(=O)-(O)_m-Alk,
- 20 - Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,
- Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)_m-Ar,
- Alk-O-Alk,
- Alk-O-Alk-Ar,
- 25 - Alk-O-Het,

R2 est choisi parmi -Alk, -Ar, -Cycloalkyle ;

R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

où dans les définitions de R1-R6 :

chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et
5 indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk,
-Ar,

-OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_mAlk, -Het, -NO₂ ;

chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et
10 indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk,
-Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk,

-Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

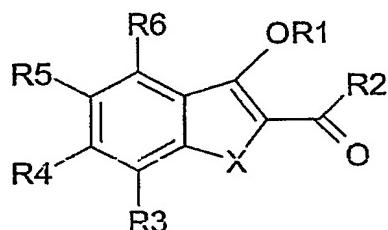
m= 0 ou 1 ;

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement
15 acceptables.

22. Composition selon la revendication 21 où, dans le composé de formule (I) X,
R₁-R₆ sont tels que définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.

20

23. Utilisation d'un composé de formule (I) :



dans laquelle .

- Alk-C(=O)-(O)_m-Cycloalkyle,
- Alk-C(=O)NRR',
- Alk-(O)_m-Ar,
- Alk-O-Alk,
- 5 - Alk-O-Alk-Ar,
- Alk-O-Het,

R2 est choisi parmi -Alk, -Ar, -Cycloalkyle ;

- 10 R3, R4, R5, R6 égaux ou différents les uns des autres sont indépendamment choisis parmi H, -Hal, -OH, -Alk, -OAlk, -CN, -CF₃, -NRR', -NO₂ ;

où dans les définitions de R1-R6 :

chacun des Alk, égaux ou différents les uns des autres, est éventuellement et indépendamment substitué(s) par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk,

- 15 -Ar,
 -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF₃, -COOH, -NRR', -C(=O)-(O)_mAlk, -Het, -NO₂ ;
 chacun des Ar, égaux ou différents les uns des autres est éventuellement et indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -Hal, -OAlk,
 -Alk, -Ar, -OAlkAr, -OH, -CN, -OAr, -CF₃, -AlkAr, -COOH, -C(=O)-(O)_mAlk,

- 20 -Alk-C(=O)-(O)_m-Alk, -NRR', -Het, -NO₂ ; -S(O)_nAr, -S(O)_nAlk ;

R, R' sont choisis indépendamment parmi H, Alk ;

m= 0 ou 1,

ainsi que leurs stéréoisomères, leurs racémates et sels pharmaceutiquement acceptables.

- 25 pour la préparation d'un médicament pour réduire l'hyperglycémie.

24. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 23, pour laquelle ledit médicament est pour traiter le diabète.

- 30 25. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 23 ou 24, pour laquelle ledit médicament est pour traiter le diabète non insulino-dépendant.

26. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 23, 24 ou 25, pour laquelle ledit médicament est pour traiter la dyslipidémie et/ou l'obésité.
27. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 23 à 26, pour laquelle
5 ledit médicament est pour traiter les complications microvasculaires et macrovasculaires liées au diabète.
28. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 27, pour laquelle
10 les complications microvasculaires et macrovasculaires sont choisies parmi l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, les processus inflammatoires, la macroangiopathie, la microangiopathie, les rétinopathies et les neuropathies.
29. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 23 à 28, pour laquelle, dans le composé de formule (I), X, R1-R6 sont
15 tels que définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mm

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF 03P0477		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 13615		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Nouveaux composés antidiabétiques contenant des dérivés Benzofuranes, Benzothiophènes.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		MOINET	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	15, rue Lamartine	
	Code postal et ville	91400 ORSAY	
Société d'appartenance (facultatif)		FRANCE	
2 Nom		LERICHE	
Prénoms		Caroline	
Adresse	Rue	53, rue de l'Abbé Carton	
	Code postal et ville	75014 PARIS	
Société d'appartenance (facultatif)		FRANCE	
3 Nom		KERGOAT	
Prénoms		Micheline	
Adresse	Rue	5, Villa des Bois	
	Code postal et ville	91440 BURES SUR YVETTE	
Société d'appartenance (facultatif)		FRANCE	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)			
DU (DES) DEMANDEUR(S)		Paris, le 16 décembre 2003	
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)			
		 Ph. BLOT	
		n° 98-0404	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:



BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS



LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT



REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.